

부족한 여건에서의 미생물 검사

정 윤 섭

연세대학교 의과대학 임상병리학과교실

Clinical Microbiology in the Era of Cost Saving

Yunsop Chong

Department of Clinical Pathology, Yonsei University College of Medicine,
C.P.O. Box 8044, Seoul, Korea

우리나라 임상미생물검사의 질이 선진국 수준을 따라잡게 되었다고 생각되던 시기에 경제적인 어려움을 당해 주저앉게 되었다. 이러한 시기에 이미 은퇴한 사람이 학회지에 글을 쓴다는 것은 귀한 지면을 낭비하는 비효율적인 일로 생각되었지만 요청을 수락할 수밖에 없었다. 글의 내용은 저자에게 맡겨졌는데, 저자는 국민소득 100불 정도 때부터 세균검사를 해 왔기에 현재 처한 열악한 여건에서 세균검사를 어떻게 효율적으로 할 수 있을지를 생각해 보기로 하였다. 이 글에는 저자의 주장도 들어있음으로 반드시 따라야 할 권고는 아님을 밝힌다.

1. 미생물 검사의 중요성과 검사의 질에 영향을 미치는 요인

미생물검사의 중요성을 Forbes 등 [1]은 다음과 같이 강조하였다. 미생물 검사는 감염환자 진료에 필수적이다. 미생물 검사자는 가장 적은 비용을 써서 정확한 결과를 빠르게 얻어냄으로서 치료비를 줄일 수 있다. 또한 원내감염 병원체(nosocomial pathogen)를 찾아내고, 항균제 내성 세균을 감별하며, 내성 추세를 파악하여 병원 약국의 항균제 선정에 필요한 자료를 제공하는 역할도 궁극적으로 환자치료비 절감에 큰 몫을 한다.

우리나라에는 아직도 세균성 법정전염병 발생이 드물지 않으므로 정확한 검사를 신속히 해야 환자를 가장 적절히 치료할 수 있을 뿐 아니라, 전염병의 확산을 막을 수 있기 때문에 미생물 검사자의 역할은 선진국

에서 보다 더욱 중요함이 분명하다. 세균 검사결과를 정확해야 오진을 피할 수 있고, 또한 신속해야만 환자의 치료에 도움이 될 수 있다.

새로운 방법

우리도 외국의 학술 정보를 즉시 입수할 수 있게 되었다. 즉 우리의 두뇌는 선진국 수준을 따라가고 있고 선진국 수준의 새로운 질 높은 검사를 할 준비가 되어 있다고 하겠다. 미생물 검사방법은 화학검사처럼 완전 자동화될 수 없지만 더 정확하고 신속한 세균의 검출과 동정 혹은 감수성 시험을 위한 여러 가지 기기와 시약이 외국에서 개발되어 이용되고 있다. 그러나 우리의 국민소득은 선진국의 1/3 이하이고 검사 기기나 재료의 값은 외국에서 보다 비싸다. 따라서 외국에서는 인건비 절약을 위해서 자동화를 하지만 우리는 한정된 검사수가 때문에 최신의 방법들이 사용되지 못하는 안타까움이 있다. 그럼에도 불구하고 질 높은 검사를 해야하는 것이 당연한 과제라고 하겠고, 또한 여건이 이러한에도 불구하고 환자는 선진국 수준의 질 높은 검사를 원하고 있다.

검체와 시약의 질

검체의 질이 좋아야 검사 결과의 질이 높아진다. 객담 등 일부 검체는 환자 자신이 채취하므로 오염균이 섞이기 쉽고 그 질이 낮은 경우가 있다. 신속한 검사결과를 얻기 위해서 뿐 아니라 검체 중의 세균은 변동되므로 검체는 가능하면 즉시 처리해야한다. Miller [2]는 혈액, 척수액, 기관흡인액, 눈 검체, 심낭액, 양수, ICU 환자의 하부기도 검체와 외과 검체, 화농성 관절염 진단을 위한 활막강액, 임균배양용 검체는 접수 즉시 처리하고 가능한 한 속히 보고해야 되는 "urgent specimen"으로 분류하였다.

원 본 접수 : 1999년 7월 28일

교신저자 : 정 윤 섭

120-752 서울시 서대문구 신촌동 134

연세대학교 의과대학 임상병리과

전화 : 02-361-6495 Fax : 02-313-0956

미국에서 정도관리가 시작된 1967년에는 여러 가지 재료나 시험의 정도관리 빈도가 높게 요구되었으나, 그 후 17년간의 경험 분석에서 질이 낮은 배지나 시약은 드물며, coagulase, Voges-Proskauer, methyl red, indole, nitrate reduction, oxidase 등 시험용 시약은 질이 낮은 경우가 거의 없음이 확인되었다 [3]. 또한 흔히 쓰는 시험은 양성과 음성 결과를 보이는 세균이 하루에도 여러 건 검사되므로 스스로 정도관리가 된다고 하였다.

검사자의 숙련도

세균검사의 질에 영향을 미치는 요인 중 가장 중요한 것은 인적 요소라고 하였다. 미국에서는 미생물검사실 책임자의 자격을 임상미생물학을 전공한 임상병리전문이나 이학박사학위 소지자로 규정하고 있고, 세검사실 이상의 책임을 맡지 않도록 하고 있다. 세균의 집락 관찰은 혈액도말표본 등의 형태관찰처럼 검사자의 지식과 경험이 필요하다. 경험자는 일부 세균의 균종을 집락의 형태만으로 추정하고, 소수의 시험만으로 정확히 동정할 수 있다. 따라서 세균 검사자의 경험과 보수교육은 검사 경비를 줄이고 정확성을 높이며 검사 시간을 단축하는 가장 중요한 요인이라고 하겠다. 세균 검사는 숙련된 직원이 인정된 검사지침에 따라서 진행할 때만 임상적으로 유용한 결과를 제공할 수 있다고 하였다 [2].

세균 검사는 의심되는 환자의 진단이나 검체의 채취 부위를 알아야 가장 적절한 검사방법을 쓸 수 있다. 그러나 추정되는 진단을 알려줌 없이 검사의뢰되는 경우가 많다. 검사자가 검사목적은 모를 때는 임상의사가 생각한 검사를 누락시키거나 여러 가지 감염의 경우를 생각해서 불필요한 검사를 진행되게 된다. 또한 소위 set로 검사가 의뢰되기도 한다. 즉 발열 환자의 진단을 위해서 요, 변, 혈액, 객담 등의 검사가 동시에 의뢰되는 경우가 많아지면 검사자는 관심없이 검사를 하게 되고, 인력과 재료를 낭비하게 된다.

세균 검사자는 될 수 있으면 여러 가지 균종을 분리하여 자세히 보고하고 싶은 충동을 느끼게 된다. 특히 집락이 큰 그람음성 간균이나 포도구균은 집락이 작은 세균 보다 많은 것처럼 느끼고, 임상적으로 의의가 없을 정도의 소수인 것을 감별하는 일이 많음이 지적되

고 있다. 세균이 분리되지 않으면 검사가 잘못된 것으로 임상의사로부터 의심받기 쉽지만, 오염균이나 상재균으로 추정되는 세균일지라도 드문 균종이 보고되면 반응이 좋은 것도 너무 자세한 검사를 유도하게 된다.

작업부담

우리나라의 병원 규모는 근년에 현저히 커졌으나 병상수 증가에 비례하여 세균 검사자가 증원되지는 못하고 있다. 작업부담 (workload) 측정으로 과학적인 인원배치가 가능할 것 같기도 하지만 미생물 검사에 있어서는 검체당 작업부담을 정확히 산출하기가 어렵다. 미국에서는 이들 문제가 어느 정도 정착되었기 때문에 이 분야에 관한 새로운 연구가 적기에 Bartlett의 1985년 보고 [3]를 인용하면 14명 이상이 근무하는 큰 세균 검사실에서는 1명이 1년에 4,100 검체를, 1-4명이 근무하는 검사실에서는 5,900 검체를 처리하였다. 세균 검사는 거의 모든 과정이 수작업이므로 필요한 검사인력은 검체수의 증가에 거의 비례하여 증가된다. 과중한 작업부담은 검사결과의 질 저하를 초래할 수 밖에 없다.

김 등[4]은 우리나라의 결핵균 검사의 신속성이나 정확성이 불충분함을 보고하였다. 이들의 1996년 1년간의 실적 조사에 의하면 53%의 병원은 결핵균 배양 검체수가 1,000-2,000건이었지만, 10,000건 이상을 배양한 검사실도 10%나 되었다. 그러나 많은 검체를 배양한 검사실도 검사자는 2-3명에 불과한 것으로 추정된다. 미국에서도 *Mycobacterium* 검사의 신속한 보고가 목표에 도달하기 어려움이 보고된 바 있다 [5]. 미국 10개 검사실에서 1993년에 검사한 검체수와 결핵균 및 다른 *Mycobacterium* 분리수를 볼 때 (Table 1) 우리나라 검사실의 작업부담이 크며 질을 향상시키기가 어려움을 나타내는 증거가 된다고 하겠다.

정도관리와 감염관리

정도관리는 궁극적으로 치료비를 낮춘다고 하였다. 그러나 작은 검사실에게는 큰 정도관리업무가 부담이 된다. 미국의 1982년 보고 [3]에 의하면 4명이 근무하는 미생물 검사실은 정도관리를 위해서 전체검사에 소요되는 시간의 10%를 썼고, 14명 이상이 근무하는 경

Table 1. Recovery of *Mycobacterium* spp. in 10 U.S. laboratories during 1993

Culture and results	Total	Number	Mean
		Range	
Specimens cultured			
<i>Mycobacterium</i> isolated	39,780	,177-7,560	3,978
<i>M. tuberculosis</i>	352	15-102	35
<i>M. avium</i> complex	1,327	40-253	133
Other mycobacteria	509	10-119	51

*Modified from Doern (1996).

우는 4%를 썼다. Bartelett [3]는 결함이 드물었던 종목의 정도관리를 중단하고 일부 시험의 정도관리 빈도를 줄임으로서 세균 검사실 예산의 5%를 차지하던 정도관리 비용을 3%로 줄일 수 있었다고 하였다. 근래 우리나라에서 사용하는 미생물 검사용 시약도 그 질은 양호하다고 생각된다.

원내감염 예방을 위해서는 미생물 검사실의 역할이 중요함을 이미 언급하였다. 최근에는 원내 감염 예방을 위한 검사실 업무량이 많아졌고 상당한 부담을 주고 있으나 이 업무량이나 비용이 제대로 인정되지 않고 있다. 또한 원내감염 예방에 필요하다고 요청되는 일부 검사 중에는 일반 병실 공기 중의 세균수 검사 등 그 유효성이 의심되는 것이 포함되기도 한다.

구조조정

미국에서는 DRG 제도가 시행됨에 따라서 검사의 생산성 향상을 강조하게 되었다. Manual of clinical microbiology (MCM) [6]에 의하면 미생물검사실의 효율성을 높이기 위해서는 (1) 검사실을 완전히 개편하거나, (2) 검사실을 축소하거나, (3) 검사과정을 개선하거나, (4) 검사 전반에 관한 종합평가가 시도되어 왔다. 검사실의 완전 개편에는 자동화, 진료 장소에서의 검사, 전산화 등이 포함되는데 이들이 환자진료에 미치는 영향은 크며 수년 후에야 나타나므로 이러한 결정은 검사 담당자도 참여하여 극히 신중히 이루어져야 한다고 하였다. 검사실 축소의 주목적은 인원감축에 의한 비용절감인데, 검사의 질 저하를 신중하게 고려하지 않고 결정되는 경우가 있으며, 이는 위기 상황에서만 시행되어야 한다고 하였다. 검사과정의 평가는 정도관리기관에 의해서 이루어지며 기구와 방법, 인적 자원, 시약 등 물자 및 검사실 공간이 평가대상이 된다. 종합평가는 검사 소요시간의 단축과 경비의 절감에 초점을 두고 있다. 검체를 모아서 일괄 처리하면 인력은 절약되나, 수시 처리시 보다 검사가 지연되며, 따라서 환자진료에는 부정적인 영향을 미친다. 새로운 기기나 새로운 방법을 도입할 때는 그 결과로 시약을 절약하거나, 인력을 절약하거나, 검사시간을 단축하여 환자진료를 개선하게 되는지를 검토해야 한다고 하였다. 미국에서는 검사실 경비의 60%~80%가 인건비라고 하였다. 아직 미국의 검사실 수준에 못 미친 우리가 미국에서도 신중히 다루는 이 분야의 일을 쉽게 결정할 수는 없을 것이다.

2. 검사방법 및 방침에 있어서의 문제점

미국에서는 검사비용 절감을 위해서 비효율적인 시험의 배제가 권장되고 있다. 제한된 예산으로는 최선의 검사방법 대신에 차선의 방법을 택할 수밖에 없기 때문이다. 세균검사는 세균의 분리, 균종의 동정 및 감수성 시험의 세가지로 구분할 수 있다. 이 중에서 가장

중요한 것은 세균의 분리이다. 세균이 분리되어야 동정을 하고 이어서 감수성 시험을 할 수 있기 때문이다. 예산을 절감해야 할 경우라도 세균의 일차배양이나 분리방법에 대한 것은 최후의 대상이 되어야 하겠다. 일단 감염균으로 의심되는 세균이 분리만 되면 대개의 경우 비용이 적게드는 방법으로도 동정이 가능하다. 미국에서도 비용 절약을 위해 흔히 분리되는 일부 균종에 대해서는 간이 동정법이 이용되고 있다. 간이 균종 동정이 잘못되지 않게 하기 위해서 중요한 것은 한 가지 시험만으로 동정하는 것을 피하는 것이라고 하겠다. 예를 들면 *Staphylococcus aureus* 동정을 위해 coagulase 시험 한가지만을 쓸 경우에는 동정이 잘못되기 쉽다.

동정의 정확성은 kit system이나 자동기기의 사용으로 현저히 향상되었고, 신속한 동정도 가능해졌다. 또한 경험이 적은 검사자도 상당히 정확한 동정을 할 수 있게 되었다. 그러나 kit system은 너무 비싸며, kit system을 너무 과신하여 필요한 추가시험 없이 결과를 보고하여 전염병 병원체가 아닌 것을 전염병 병원체로 보고하는 중대한 과오가 일어나기도 한다. 다시 말하면 고가의 기기나 kit system이 숙련된 검사자를 대신할 수는 없다.

혈액배양

혈액배양 방법에는 여러 가지가 있다. 이중에 배양양성률에 영향을 주는 요소는 한 환자당 적절한 혈액배양 검체수와 채혈 양이다. 한 환자의 검체수는 2-3 회이면 충분하다고 하나 더 많은 수의 검체가 의뢰되는 경우가 있다. 성인에서 20-30 mL를 채혈하도록 권하기도 하나 [7] 우리가 이 양을 채혈하기에는 너무 많다. 미국에서도 어른에서는 10 mL를 채혈하여 50 mL 배지에 5 mL씩을 접종하고, 소아에서는 0.5-2 mL를 채혈하는 방법이 현재도 권장되기도 한다 [2]. 혈액에서 혐기성 세균을 배양할 필요성에 대한 논의가 있다. 혐기성 배지에도 접종할지는 각 검사실이 결정할 문제이나 한 검체를 호기성 배지 두개에 접종할 경우라면 한 배지는 혐기성배지를 쓰는 것이 타당할 것이다.

후천성면역결핍증 환자가 많은 미국에서는 혈액에서의 *Mycobacterium* 분리가 중요하지만 우리나라에는 이 병이 적어서 이 세균 분리의 기회는 적다. 혈액에서 분리되는 진균은 대부분이 효모형 진균이고 이들은 보통의 호기성 배지에서 증식되므로 대개는 특별한 배지의 사용이 필요치 않다.

혈액배양이 오염된 것을 감염으로 오판하면 불필요한 항균제를 투여하게 된다. 혈액에서 분리된 세균이 감염균인지 오염균인지는 판단하기가 어렵다. 감염균으로서도 분리되지만 가장 흔히 오염균으로서도 분리되는 것은 coagulase 음성 *Staphylococcus*이다.

Table 2. Patients who were infected with coagulase-negative staphylococci vs. those who were not*

Characteristics	Total (n = 227)	Patient (%)	
		Infections (n = 60)	Noninfections (n = 167)
Median age (y) of patients		37	39
Male patient		34 (57)	94 (56)
Hospital service			
Bone marrow transplant unit	86 (38)	24 (40)	62 (37)
Other malignancy service	36 (16)	13 (22)	23 (14)
Surgical intensive care unit	39 (17)	3 (5)	36 (22)
Others	66 (29)	20 (33)	46 (28)
Diagnosis			
Hematologic malignancy	129 (57)	41 (68)	88 (53)
Solid tumor	22 (10)	5 (8)	17 (10)
Indwelling central venous catheter in place	199 (88)	57 (95)	142 (85)
Immunosuppressive therapy received	127 (56)	31 (52)	96 (57)

*Herwaldt et al. (1996).

Herwaldt 등[8]은 환자군에 따른 coagulase 음성 *Staphylococcus*의 혈액배양 오염률을 Table 2와 같이 보고하였다. 혈액배양 오염률은 전체 검체의 3% 이상 이면 채혈방법이 적절치 못함을 뜻하며 채혈 팀을 구성하고 채혈자별로 오염률을 평가하면 오염률을 줄일 수 있다고 하였다.

척수액 검사

세균성 수막염 환자는 치료가 지연되면 상태가 빠르게 악화되므로 신속한 검사가 필요하다. 세균의 항원을 단시간에 검출할 수 있는 좋은 시약이 있다. 이들 방법으로는 죽은 세균도 검출되는 것이 장점이고, 폐렴 구균, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus agalactiae* 등 사용된 시약이 목표로 한 세균 만 검출되는 것이 단점이다. 김과 배 [9]는 뇌수막염 진단에 있어서 latex 응집시험이 특히 항균제를 이미 투여한 환자의 경우에는 대단히 유용하였으나, 1996년 7월부터 12개월간의 1,212 검체 중 6건 (0.5%) 만이 양성이어서 비경제적임을 보고하였다. 세균성 수막염 환자 발생수에 비해서 척수액 검사의뢰수는 너무 많아서 비용이 너무 많이 들며 따라서 이 시험을 통상으로는 사용하지 말고, 척수수액 중의 백혈구 수가 많으나 그람염

색에서 세균이 검출되지 않을 때만 사용되어야 한다고 하였다 [6]. 그러나 우리나라에서는 단계적인 검사가 이루어지기 어려움을 경험한다.

우리나라에는 결핵환자가 많으므로 척수액에서 결핵균을 배양할 필요성이 미국 보다 크다. 그러나 교과서에서 권장하는 7-20 mL의 척수액을 채취하는 경우는 드물며 검사의 위음성율이 더 높을 수밖에 없다. 객담에서 PCR법으로 결핵균을 검사하는 것은 위양성과 위음성 문제가 있으나, 직접도말 검사나 배양방법 모두 위음성이 많은 척수액의 경우에는 PCR법이 유용할 것이다.

변 검사

변에 혈액이나 점액이 섞여있으면 장출혈성 대장균 (enterohaemorrhagic *Escherichia coli*; EHEC) 감염이나 침습성 (invasive) 감염을 의미한다고 하였으며, 직접도말 (wet mount) 경검은 백혈구와 점액의 유무로 세균성 이질과 아메바성 이질을 추정할 수 있고, 그람염색 표본 경검으로 일부 식중독균을 추정할 수 있다고 하였었다. 그러나 이들 검사의 민감도나 특이도는 낮으므로 미국에서는 시행되지 않는다고 하였고 이제는 그 검사를 교과서에서 권유하지 않고 있다 [7].

Table 3. Sensitivities of culture, gram staining, and latex agglutination test in the detection of bacteria from CSF (1989-1997)*

Pathogen	No. of meningitis patients	No. (%) positive by:		
		Culture	Gram stain	LA test*
<i>S. pneumoniae</i>	21	14 (66.6)	9 (42.8)	8/9 (88.8)
<i>H. influenzae</i> type b	17	11 (64.7)	10 (58.8)	4/5 (85.6)
<i>S. agalactiae</i>	11	10 (90.9)	6 (54.5)	5/6 (83.3)
<i>N. meningitidis</i>	5	1 (20.0)	0 (0)	3/4 (75.0)

*Modified from Kim and Pai (1998).

*No. positive/No. tested.

미국에서는 입원 후 3-4일이 지난 환자 변에서는 장염세균 배양을 권하지 않는다. 입원 중에 생긴 설사는 장염세균에 의한 것이 드물고 이 검사의 배제로 많은 경비를 절약할 수 있기 때문이다. 장티푸스가 아직 드물지 않고 장염이 많은 우리나라에서는 이러한 방침을 적용해서는 안될 것으로 생각된다. 더욱이 장염세균이 검출되었던 환자에서 세균이 소실되었는지 확인하기 위한 경우도 있으며, 검사실에서 검사목적에 항상 파악하기 또한 어렵다.

MCM 제7판[7]에는 변배양 배지로 혈액한천, MacConkey, Hektoen enteric agar 및 Campylobacter 선택배지의 사용을 권하고 있다. 혈액한천은 이질균이나 enteropathogenic *E. coli* (EPEC)가 선택배지에서 증식이 안될 경우에 대비해서 사용된다[10]. 그러나 MacConkey 한천에서 증식하지 않는 이질균은 극히 드물 것이고, 현재는 EPEC 검사를 안함으로 혈액한천을 사용하는 것은 낭비이다. 그람음성 간균의 감별 또는 선택배지는 어느 종류이든 선택성이 다른 두 가지를 사용하면 될 것이다. Campylobacter 분리배지는 고가이고 미호기성 조건으로 배양해야 함으로 부담이 된다. 미호기성 조건을 위해서 혐기성 배양상자에 사용하는 질소가스, 탄산가스 및 수소가스의 혼합가스를 촉매 없이 사용하면 비용을 줄일 수 있다. *Salmonella*와 *Shigella* 분리배지는 2일까지, Campylobacter 분리배지는 3일 까지 배양을 권하고 있으나, 전자는 1일, 후자는 2일이면 충분할 것으로 생각된다.

전에는 장염세균의 증균배지로 GN broth의 사용을 권했으나 이것이 MCM 제7판[7]의 표에서 제외되었고, selenite broth를 사용할 경우에는 12-18시간이 지나지 않아야 비병원성 그람음성 간균의 증식이 적음이 강조되었다. 저자의 경험으로는 selenite broth를 사용하면 *Salmonella* 등 장염세균의 검출율이 현저히 높아진다. 이 배지를 사용하면 특히 보균자에서의 *Salmonella*나 *Shigella*의 분리가 향상된다고 하였다[10]. 고 등[11]은 selenite broth가 *S. typhi*를 증균시키지만 *S. flexneri*는 증균시키지 못함을 실험적으로 증명한 바 있다. Campylobacter의 증균배지가 있으나 통상적인 사용은 필요 없다고 생각되고 있다.

미국 대부분의 지역에서는 *Vibrio*, *Yersinia enterocolitica*, *Aeromonas*, *Plesiomonas shigelloides*로 인한 장염이 극히 드물음으로 이 세균 검사가 의뢰된

경우에만 검사를 한다고 하였다. 우리나라에는 *Vibrio* 감염이 많으므로 여름철에는 통상으로 이 세균 검출을 위해서 TCBS 한천을 사용해야 할 것이다. *Aeromonas*의 장염 세균으로서의 중요성은 확실치 않으므로, *Y. enterocolitica*와 *P. shigelloides* 감염은 드물고, MacConkey 등 배지에서도 증식되며 중증감염이 드물음으로 이들 분리를 위해 통상으로 선택배지를 사용할 필요는 없을 것으로 생각된다. 집단환자 발생이 없는 시기에 EHEC 검사를 통상으로 할 필요는 없다고 생각된다. 미국에서는 혈변에 한해서만 통상으로 이 세균을 검사하도록 권하고 있다.

위막성 대장염의 거의 모두와 항균제 유발 설사(antibiotic associated diarrhea)의 20%는 독소생성 *Clostridium difficile*이 그 원인균이다. 입원 환자 설사의 경우는 독소생성 *C. difficile* 검사가 권장되고 있다. 이들 감염 진단을 위해서는 수성 변이나 무른 변에서 세포배양법으로 독소를 검출하는 것이 기준이 되는 방법이다. 그러나 세포배양법은 어렵기 때문에 EIA 시험이 흔히 이용되는데, 이는 세포 배양법 보다 감도가 낮다. 따라서 진단을 위해서 변에서 *C. difficile*을 배양하고 그 균주가 독소 생성주 인지를 시험하는 방법도 이용되고 있다 (Table 4)[12, 13]. 배양결과와 특이성을 높이기 위해서는 정량배양을 하기도 한다[14]. 감염 안된 입원환자의 8-21%가 이 세균을 보균하며, 정상인에서는 *C. difficile*이 분리된다고 하여도 그 수는 변 1g당 대개 10^2 CFU 이고 [15] 감염환자에서는 10^5 - 10^7 CFU 이기 때문이다[16]. 이 등 [17]은 변 1g당 분리균 수가 많았던 경우 PCR법으로 B 독소 유전자 양성율이 높음과, 분리 균주 중 23%는 독소 유전자 음성이었음을 보고하였다 (Table 5). 장염세균 검사가 의뢰된 모든 변검체에서 이 세균을 분리해서는 안되며, *C. difficile* 검사가 의뢰된 환자에 대해서 만 시험하면 된다. *C. difficile* 검사를 하지 않거나, 분리된 균주가 독소생성

Table 4. Detection rates of *C. difficile* toxin and toxin-positive strain from stool specimen *

Test	No. tested	No. positive	Sensitivity (%)
Cytotoxin	61	53	87
Cytotoxin-positive culture	51	47	93

*Merz et al. (1994).

Table 5. Comparison of quantitative culture results of *C. difficile* with toxin B gene detection rate by PCR *

No. (CFU) of <i>C. difficile</i> /mL stool	No. of isolates tested	No. (%) of isolates with toxin B:	
		Positive	Negative
$\geq 10^6$	39		6 (15)
10^2 - 10^5	20		8 (40)
Total	59		14 (24)

*Lee et al. (1999).

주 인지를 감별하지 않으면 불필요하게 vancomycin이나 metronidazole을 투여하게 되어 내성 세균을 증가시킬 것이기 때문이다.

생식기 검체 검사

여러 가지 생식기 감염을 진단하기 위해서 미생물 검사가 의뢰된다. 남자 요도검체의 그람염색 표본에서 백혈구내 그람음성 쌍구균이 관찰되면 임질의 예비진단을 내릴 수 있다. 그러나 여성 생식기 검체에서 그람염색으로 임균을 검출할 때는 위양성과 위음성율이 높으므로 배양이 필요하다. 질 도말 그람염색 표본에서 *Lactobacillus*의 수가 감소되어 있고, 그람양성과 음성으로 염색되는 간균이 상피세포 위에서 다수가 있는 clue cell이 관찰되면 *Gardnerella vaginalis*로 인한 bacterial vaginosis로 진단할 수 있다. 여성 생식기 검체 배양에서는 *Candida*도 검출해야 한다. *Chlamydia trachomatis* 검사가 의뢰되었을 때는 EIA나 PCR법이 이용될 수 있고, *Trichomonas vaginalis* 검사가 의뢰되었을 때는 wet mount를 검사할 수 있다.

외국에서는 임신부의 B군 연쇄구균 보균 검사가 중요시되고 있다. 여성 생식기 배양에서 약한 B용혈성인 집락이 생겼을 때는 이 세균의 가능성을 검토해야 한다. 여성 생식기 검체에서는 그람음성 간균, *Staphylococcus* 등이 분리되는 경우가 많은데 이들은 오염균일 때가 많다. 따라서 이들 세균의 집락이 소수일 때는 그 감별을 생략해야 할 것이다.

호흡기 검체 검사

객담 등 하부기도 검체의 검사 목적은 주로 폐렴의 진단이다. 입원환자 하부기도 검체에서는 감염을 일으킬 수 있는 세균 (potential pathogen)이 분리되는데 이 중에는 감염균이 아니라 정착 (colonize)균이 많다. 근래는 potential pathogen의 정착 여부를 보기 위해서 배양을 의뢰하는 경우가 많다.

하부기도 검체 중의 세균은 검체 채취 후 시간이 경과되면 변동이 되므로 이들 검체는 채취 즉시 배양해야 하고, 배양이 지연될 때는 냉장해야 한다. 객담검체의 그람염색 표본은 검체의 질 평가를 위해서와 어느 형태의 세균이 많은지를 보기 위해서 관찰된다. 연쇄구균이나 세포의 그람음성 쌍구균은 상재균을 뜻한다. 미국에서는 세포내 그람음성 쌍구균의 관찰을 중요시하는데 이는 *Moraxella catarrhalis*의 감염을 알아낼 수 있기 때문이라고 하였다. 우리나라에서는 이 세균의 분리가 드문 것으로 추정되는데 그 이유는 알 수 없다. *H. influenzae*는 하부기도 검체에서 분리해야 할 중요한 균종이다. 따라서 하부기도 검체는 혈액한천, 초코렛 한천 및 MacConkey 한천에 접종하도록 권장되고 있다. 초코렛 한천을 사용할 수 없을 때는 혈액한천에 포도구균을 획선하여 *H. influenzae*의 증식과 검출을

Table 6. Quantitation of growth on the streak inoculated plate *

Grade	No. of colonies in streaked area:		
	One	Two	Three
+	<10		
++	>10	<5	
+++	>10	>5	<5
++++	>10	>5	>5

*Bartlett et al. (1978).

돕는 방법이 편리하다 [7]. *H. influenzae*의 검출을 위한 선택배지가 있지만 선택배지를 쓰면 소수의 세균도 검출되기 때문에 감염균뿐만 아니라 소수인 정착균도 불필요하게 검출되게 된다.

객담배양에서는 potential pathogen이 감염없이 정착균으로서도 배양되므로 감염균과 정착균을 구별하기 위하여 다수 (predominant)일 때만 검사를 진행하게 된다. 객담배양 결과의 반 정량적 판독은 배지 획선 방법이나 판독자에 따라서 크게 달라지게 된다. Bartlett 등 [18]은 통상의 검사에서 3+ 이상의 증식을 보인 세균을 predominant로 판독하였고 (Table 6), predominant인 세균 만을 감별함으로써 불필요한 시험을 줄일 수 있다고 하였다.

통상으로 의뢰된 인두 (throat) 검체는 A군 연쇄구균 검출이 목적이므로 혈액한천에만 접종하도록 권장하고 있다. A군 연쇄구균의 신속 검출법에는 EIA법 등이 있으나 그 감도는 낮으므로 직접검출법은 검사실이 없는 개인병원에서 유용하다. 이 시험의 특이도는 높으므로 양성결과를 얻었을 때는 배양을 생략할 수 있다고 하였고, 그 결과가 음성일 때는 배양이 권장되고 있다.

비인강검체는 백일해, 디프테리아, *Chlamydia* 진단을 위해서와 수막구균과 포도구균 보균자 조사를 위해서 이용될 수 있다. 백일해 균의 배양은 기술적으로 어렵고 PCR 방법이 가장 감도 높은 방법이다. 디프테리아는 현재 우리나라에서 발생이 없다고 생각된다.

요검체 검사

아침에 채취된 중간뇨는 농축되어 있으므로 신병성 있는 검사성적을 얻을 수 있다. Foley 도뇨관은 항상 오염되어 있으므로 도뇨관을 통해 채취한 요 검체는 배양에 사용하지 말도록 권하고 있다. 요 검체는 채취 2시간 이내에 배양해야 하고 배양이 지연될 경우에는 냉장해 두었다가 24시간 이내에는 배양에 사용할 수 있다.

원침 안한 요검체를 도말하고 그람염색하여 유침렌즈 시야당 1-2개의 세균이 관찰된 검체 대부분에서는 10^5 /mL 정도의 세균이 배양된다. 자동 urine screening system은 90% 이상의 양성검체를 신속히 검출할 수 있으나 그람양성 구균이나 *P. aeruginosa* 감염인 검체를

Table 7. Guidelines for specimen work-up and interpretation of clean-catch midstream urine culture *

No. of isolates	No. of organism (CFU/mL)	Symptom	Laboratory interpretation	Identification	Susceptibility testing
	>10 ⁵	Not known	Probable UTI	Definitive	Yes
	10 ⁴ -10 ⁵	Not known	Possible UTI	Definitive	Yes
	10 ³ -10 ⁴	Present	Possible UTI	Definitive	Yes
1	10 ³ -10 ⁴	Not known	No UTI	Descriptive*	No
2	Each >10 ⁴	Not known	Possible UTI	Definitive	Yes
2	One >10 ⁴ and at least 10-fold more than other	Not known	Possible UTI (predominant only)	Definitive: predominant	Yes
2	Both <10 ⁴ ; One 10 ⁴ -10 ⁵ but not predominant	Not known	No UTI	Descriptive	No
≥2	Each ≥10 ³	Present	Possible UTI	Definitive	Yes
≥3	One >10 ⁴ and predominant	Not known	Possible UTI (predominant only)	Definitive: predominant	Yes
≥3	Mix of any No. with none predominant	Not known	Faulty collection	Descriptive	No

*Modified from Carridge et al. (1987).

*Example: report as gram-positive cocci.

감별할 수 있는 비율은 낮다고 하였다.

요 배양을 위해서는 0.001 mL 백금으로 혈액한천과 MacConkey 한천에 접종한다. Acute urethral syndrome이 의심되는 여자에서 채취한 요 검체나 방관천자로 채취한 검체는 0.01 mL 백금으로 접종한다. 전에는 그람염색 간균이나 그람양성 구균이 ≥10⁵/mL 검출될 때 요로감염으로 해석했으나 소아, 남자, 도뇨관 유치자, 항균제 치료자, 다량의 물을 마시는 사람의 감염뇨에서는 이 보다 적은 수가 검출될 수 있다고 하였고 따라서 종전의 판단기준 ≥10⁵/mL은 부적절한 경우가 있을 것이다. 감염뇨 중 세균수가 적을 때는 screening system으로 선별한 정확성이 낮을 것으로 생각된다. 요 검체에서 한가지 이상의 균종이 분리되면 과거에는 오염으로 판단했었으나 한가지 이상의 균종이 감염되는 경우도 있다고 한다. 따라서 집락수가 어느 정도인 세균까지 감별하여 보고할 지에 관해서는 Cumitech 2A[19]에 상술되어 있고 중간뇨에 관한 것만을 요약하면 Table 7과 같으며, 자세한 것은 참고문헌을 참고하기 바란다. 배양결과와 해석 및 동정과 감수성 시험여부는 분리된 균종의 가지수, 균수, 임상소견 유무, 백혈구의 유무 및 균종에 따라서 달라지게 된다.

창상과 농양 검체의 검사

흡인된 농성 검체가 검사에 좋지만 면봉에 채취되는 것이 많다. 점막에서 채취된 검체에는 상재균이 많이 섞이므로 이를 고려하여 검사를 진행해야 한다. 창상과 농 검체는 직접도말 표본을 그람염색하여 경검도하고 호기성과 혐기성 배양을 해야 한다. MCM 6판까지는 여러 농성 검체를 thioglycollate broth 등 증균배지에 접종하도록 권장하였으나, 면봉에 채취된 검체를 증균배지에 접종하여 얻은 결과는 임상적으로 중요하

지 않다는 보고에 따라서 MCM 제7판 [7]에서는 이의 사용을 권장하고 있지 않다. MCM 제7판에서 증균배지에 접종하도록 권장된 검체는 척수액 (shunt), 복막 투석 (CAPD)액 및 조직 검체뿐이다. 증균배지에 접종하는 목적은 다량의 검체 접종으로 소수인 세균을 검출하기 위함이지만, 검체 중의 항균제가 희석되어 세균이 증식할 수 있기를 기대하기도 하는데, 우리나라에서도 이 새로운 권장에 따라서 증균배지의 사용을 중단해야 할지는 검토가 필요하다고 하겠다.

항균제 감수성 시험

항균제 내성균이 드물었던 과거에는 감수성 시험의 가치가 크지 않았다. 그러나 현재는 모든 균종이 적어도 한가지 이상의 항균제에 내성이라고 한다. 따라서 항균제 감수성 시험 없이 환자치료용 항균제를 선택하기는 어려워졌다. 항균제 감수성 시험은 병원약국에 있는 모든 약제에 대해서 시험되는 것이 이상적이다. 시험되지 않은 약제는 효과가 있는 것으로 추측하여 사용하거나 효과가 없다고 추측하여 전혀 사용을 하지 않을 것이기 때문이다.

감수성 시험 방법에는 여러 가지가 있고 또한 많은 변화가 있었다. 어떠한 방법으로 시험할지는 어느 검사실이나 다같이 고민하는 과제이다 [20]. 신속하고 정확한 감수성 시험 결과는 환자의 입원기간을 줄일 수 있다고 하였다. 감염증 환자의 치료에 있어서는 감염균을 규명하고 그 분리주의 항균제 감수성에 따라서 항균제를 투여하는 것이 이론적으로는 가장 이상적이다. 그러나 검사결과가 보고될 때까지 치료를 미룰 수는 없으므로 실제로는 우선 경험적으로 항균제를 선택하여 치료를 시작하고, 이어서 세균검사 결과에 따라서 치료방침을 조절하므로 고가의 방법으로 수시간 빠

른 감수성 시험결과가 우리 환자치료에도 항상 도움이 되는지는 의문이다.

신속한 시험결과를 얻기 위해서는 상품화된 액체배지 미량희석 (broth microdilution)법이 많이 이용되고 있다. 이들 방법은 흔히 최소억제농도(minimum inhibitory concentration, MIC) 시험이라고 하나 진정한 MIC 시험이 아니라 2-3 가지 항균제 농도에 대해서만 시험하는 break point법인 경우가 있다. Break point법보다는 차라리 디스크 확산법이 더 유용하다는 주장도 있다. 디스크 확산법에 의한 억제대의 지름은 내성의 정도를 추정할 수 있기 때문이다. 희석법이나 디스크 확산법이나 장단점이 있으며, 단시간에 판독하는 방법은 유도성 내성 세균을 정확히 시험하기 어려움이 알려져 있다.

새로운 항균제가 임상에 사용되며 또한 세균은 새로운 기전의 내성을 지속적으로 얻고 있다. 따라서 새로운 항균제에 대한 감수성 해석기준과, vancomycin 중간감수성인 *S. aureus*, extended spectrum β -lactamase 생성 그람음성 간균 등 새로운 기전의 내성균을 감별할 수 있는 기준이 지속적으로 정해져왔다. 따라서 세균 검사자는 NCCLS가 발행하는 변화된 또는 새로운 기준을 항상 파악하고 있어야 하겠다.

맺음말

세균 검사 방법을 표준화하기는 어렵다. 특히 외국에서 권장되는 새로운 방법이나 방침 모두를 우리가 따르기는 경제적인 여건 때문에 어렵다. 이 글에서는 교과서에서 권장되는 검사방법 또는 방침과는 다른 저자 개인의 의견을 상당히 피력하였다. 미생물 검사실은 병원에 따라서 독특한 특징이 있을 것이므로 각 병원 특성에 맞게 미생물 검사 방법과 방침을 정할 수밖에 없음을 강조하면서 이 글을 맺는다.

참 고 문 헌

- Forbes BA, Sahm DF and Weissfeld AS. *Diagnostic Microbiology*. 10th ed. St. Louis: Mosby, 1998:305.
- Miller JM. *A guide to specimen management in clinical microbiology*. 2nd ed. Washington, DC: Am Soc Microbiol, 1999
- Bartlett RC. *Quality control in clinical microbiology*. In: Lennette EH, Balow A, et al. ed. *Manual of clinical microbiology*. 4th ed. Washington, DC: Am Soc Microbiol, 1985: 14-239.
- 김미나, 이선화, 양성은, 배직현. 국내 3차 및 대학 병원에서의 결핵균 검사 실태 조사. 대한임상병리학회지 1999;19:86-91.
- Doern GV. *Diagnostic Mycobacteriology: Where are we today?* J Clin Microbiol. 1996;34: 1873-6.
- Sewell DL and MacLowry JD. *Laboratory management*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, ed. *Manual of clinical microbiology*. 7th ed. Washington, DC: Am Soc Microbiol. 1999;4-22.
- Reisner BS, Woods GL, Thomson RB Jr, Larone DH, Garcia LS and Shimizu RY. *Specimen processing*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, ed. *Manual of clinical microbiology*. 7th ed. Washington, DC: Am Soc Microbiol, 1999;64-104.
- Herwaldt LA, Geiss M, Kao C and Pfaller MA. *The positive predictive value of isolating coagulase-negative staphylococci from blood cultures*. Clin Infect Dis 1996;22:14-20.
- 김미나, 배직현. 세균성 수막염의 진단에서 latex 응집검사의 효용성. 대한임상병리학회지 1998;18:584-90.
- Ewing WH. *Identification of Enterobacteriaceae*. 4th ed. New York: Elsevier, 1986
- 고은경, 김창중, 이기은, 조지현, 문영희. 분변배양법에 따른 병원균 분리율에 관한 비교. 대한임상미생물학회지 1998;1:57-62.
- Bond F, Payne G, Borriello S and Humphreys H. *Usefulness of culture in the diagnosis of Clostridium difficile infection*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995;14:223-6.
- Merz CS, Kramer C, Forman M, Gluck L, Mills K, Senft K, et al. *Comparison of four commercially available rapid enzyme immunoassay with cytotoxin assay for detection of Clostridium difficile toxin(s) from stool specimens*. J Clin Microbiol 1994;32:1142-7.
- Summanen P, Baron EJ, Citron DM, Strong CA, Wexler HM and Finegold SM. *Anaerobic bacteriology manual*. 5th ed. Belmont: Star Publishing Co, 1993;95-101.
- 小林とよ子, 磯野美登利, 渡邊邦友, 上野一恵. 健康者 糞便中の Clostridium difficile の 分布について. Proc 10th Congress Anaerobic Infection, Tokyo, 1980:101-7.
- 小林とよ子, 磯野美登利, 渡邊邦友, 上野一恵. 下痢患者の 糞便から Clostridium difficile 分離とその毒素産生能. Proc 10th Congress Anaerobic Infection, Tokyo, 1980:108-15.
- 이혁민, 김영아, 박광일, 이경원, 정윤섭. Clostridium difficile 분리주에서의 중합효소 연쇄반응법을 이용한 B 독소 유전자의 검출. 대한임상미생물학회지 1999;2:77-81.
- Bartlett JG, Brewer NS and Ryan KJ. *Laboratory diagnosis of lower respiratory tract infections*.

- Cumitech 7. Washington, DC:Am Soc Microbiol, 1978.*
19. Clarridge JE, Pezzlo MT and Vosti KL. *Laboratory diagnosis of urinary tract infections. Cumitech 2A. Washington, DC:Am Soc Microbiol. 1987.*
20. Paupard JA, Walsh LR and Kleger B. *Antimicrobial susceptibility testing: Critical issues for the 90s. New York:Plenum. 1994.*